



**Obligatorisk prosjektoppgave ved
Det medisinske fakultet - Universitetet i Oslo**

**BEHANDLING AV SEPTISK SJOKK
HOS NYFØDTE > 1500 GRAM
MED VÆSKE OG DOPAMIN
I RELASJON TIL
IVH OG PVL**



**Av:
Irene Lao & Sigrid Næss**

Kull V-03

**Veileder:
Betty Kalikstad**

ABSTRACT

Background

An increasing number of severe cases with IVH/PVL were observed in neonates at Rikshospitalet University Hospital during late 1990ies. Several of these were treated with dopamine/dobutamine shortly after birth. Some data in the literature implied a reduced risk of cerebral haemorrhage among older children treated with fluid therapy *before* inotropes. We believe that fluid resuscitation in the first 24-48 hours in neonates will result in a lower incidence of IVH/PVL than with dopamin/dobutamine alone.

Method

We did a retrospective study including neonates >1500 grams treated at Rikshospitalet during 1994-2003. Data was collected from 109 patient charts. The inclusion criteria were 1) verified bacterial growth in blood culture and 2) documented hypotension either as drop in blood pressure >10 mmHg of MAP or documented as clinical signs of shock.

Result

PVL/IVH were observed in 6/44 of the neonates. Among these 3/6 were treated with both dopamine and fluids, 1/6 was treated with fluid and 2/6 received no therapy. 3/44 in our study died whereas 2/6 among those with IVH/PVL died. None in our study were treated with aggressive fluid resuscitation (>40 ml/kg). There was an increased incidence of prematurity, SGA, use of mechanical ventilation, apgar <5 at 5 minutes and p-PROM/PROM among those with IVH/PVL.

Conclusion

Our data show that the incidence of IVH/PVL was less among the neonates treated with fluid compared to those treated with both dopamine and fluid therapy. However, there are few with IVH/PVL in our study and therefore we cannot provide conclusive recommendations.

INNLEDNING

Vi ønsket å skrive en oppgave i pediatri og ville gjerne komme i gang tidlig i studieforløpet. Mesteparten av undervisningen i pediatri foregår på niende semester, men vi ble introdusert for faget allerede på tredje semester, da seminaret "Barnets dag" ble avholdt. Det var da vår interesse for pediatrifaget ble vekket, og vi kom i kontakt med veileder gjennom en medstudent da vi gikk på fjerde semester. Vi hadde ingen spesifikke ønsker om hva vi ville skrive om innenfor pediatrifaget, og var således åpne for veileders forslag til en oppgave som allerede var klar.

Prosjektet er en kvalitetssikringsstudie med evaluering av behandlingen som ble gitt barn med septisk sjokk og fødselsvekt >1500g ved Nyfødt Intensiv avdeling ved Rikshospitalet i perioden 1994-2003.

Dette har vært en forholdsvis omfattende oppgave, og vi har måttet sette oss inn i mange ting som for oss har vært nye. Spesielt journalgjennomgang av mer enn hundre journaler spredt over en tiårsperiode med de ulike måtene pasientinformasjonen ble registrert på, har vært en utfordring. Dokumentasjon av et stort antall variabler fra journaler med en slik stor variasjon har følgelig blitt noe mer tidkrevende enn forutsatt. Vi fikk en ferdig prosjektbeskrivelse og mye informasjon fra veileder, men valgte også å søke etter mer kunnskap i medisinske databaser. Det har gitt oss verdifull fagkunnskap om septisk sjokk hos nyfødte, og det har lært oss mye om hva det innebærer å gjøre forskning knyttet opp til kvalitetssikring av pasientbehandling. Når det har vært såpass mye nytt å forholde seg til, har vi begge satt pris på at vi har vært to, og samarbeidet oss imellom har vært veldig godt. I tillegg til at vi har fått et godt innblikk i de kliniske symptomene hos svært syke nyfødte, har vi også lært mer om utfordringene i behandlingen av syke nyfødte. Med dette arbeidet har vi også tilegnet oss annen kunnskap som vi kan få nytte av senere, som f.eks. databehandling og kjennskap til programmet Excel.

Vi vil rette en stor takk til veileder Betty Kalikstad for god veiledning gjennom hele oppgaveperioden. Hun har bidratt med forslag til oppgave, konstruktive tilbakemeldinger og oppdagert fagkunnskap. Hun har også avsatt mye av sin tid til disposisjon, spesielt i slutfasen, noe vi har satt stor pris på. Vi ønsker også å takke Dr. Rønnestad samt kontorfullmektig Turid Haugen ved Nyfødtavdelingen for hjelp til henholdsvis å identifisere pasientene vi har sett på i vår prosjektoppgave samt å finne deres journaler i arkivet.

BAKGRUNN

Den vanligste medikamentelle behandlingen for systemisk hypotensjon hos premature og nyfødte er dopamin og dobutamin (1-7). I mange år har denne behandlingen vært gitt på bakgrunn av data som er samlet inn og anvendt på voksne. Disse dataene har så blitt gjort om til bruk på barn. I løpet av det siste tiåret har ny informasjon om de biologiske forskjellene mellom barn og voksne gitt oss en bedre forståelse av medikamentell behandling hos barn. Dette gjelder spesielt premature og syke nyfødte. En amerikansk oversiktsartikkel fra 2002 (8) hadde som mål å lage retningslinjer for hemodynamisk støtte hos barn og nyfødte med septisk sjokk. I den kan man lese at patofysiologi og terapierespons ved septisk sjokk (tabell 1) er aldersavhengig. Det er ikke bare mellom barn og voksne at det finnes en forskjell, men også mellom premature, nyfødte terminbarn og barn. Hos premature kan man ved bruk av væske og inotroper bedre både hjertets slagvolum, kontraktilitet og blodtrykket. Imidlertid viste en studie fra 2002 blant annet at hypotensjonsbehandling i form av inotroper og vasopressorer som dopamin, dobutamin eller adrenalin på innleggelsesdagen, var signifikante risikofaktorer for intraventrikulær blødning (IVH) (tabell 1) hos nyfødte (9).

I henhold til Nelson Textbook of Pediatrics (2004) omtales hjerneblødning slik:

Hjerneskada er et alvorlig problem hos premature, og særlig hos de med svært lav fødselsvekt (<1500g). De to hyppigste nevropatologiske lesjonene blant premature er IVH og periventrikulær leukomalaci (PVL) (tabell 1). Insidensen av IVH øker med synkende gestasjonsalder og fødselsvekt (FV). Hos premature oppstår IVH i den subependymale germinalmatrix. Umodne blodkar i dette høyt vaskulariserte området kan utsettes for ulike påvirkninger som, sammen med dårlig vaskulær støtte, predisponerer for IVH hos premature nyfødte. Ved termin har germinalmatrix blitt svekket og vevets vaskulære støtte blitt styrket (10).

Mot slutten av 1990-tallet registrerte man ved Rikshospitalets Nyfødtavdeling et økende antall alvorlige tilfeller av IVH og PVL. Man valgte derfor å se nærmere på behandlingen av de barna som hadde hatt septisk sjokk i forbindelse med dette. Flere nyfødte med alvorlige cerebrale blødninger hadde blitt behandlet med dopamin og/eller dobutamin kort tid etter fødselen. Enkelte tilfeller indikerte en sammenheng mellom den medikamentelle

behandlingen og påvist IVH eller PVL sammenliknet med de pasientene som hadde fått væskebehandling i støtdoser før oppstart av inotroper.

Etter de erfaringene som ble gjort ved Rikshospitalets Nyfødt Intensiv avdeling, fremsetter vi en hypotese om at aggressiv væskebehandling av nyfødte med septisk sjokk ikke gir økt forekomst av IVH eller PVL. Vi tror at aggressiv væskebehandling bidrar til å stabilisere og opprettholde en adekvat cerebral perfusjon og på samme tid rehydrerer disse pasientene før oppstart av inotroper. Vi ønsker i denne oppgaven å kaste lys over dette, og vil vurdere om det er noen sammenheng mellom medikamentell behandling med dopamin versus væskebehandling og om dette har noe å si for forekomsten av IVH og PVL.

Tabell 1

	Definisjon	Referanse
IVH	Intrakraniell blødning som involverer ventriklene	10
PVL	Fokal nekrotisk lesjon i den periventrikulære substans og/eller mer diffus skade i hvit substans	10
Sepsis	Systemisk respons på infeksjon med bakterier, virus, sopp, protozoer eller rikettsier	11
Sjokk	Inadekvat cellulær perfusjon og oksygenopptak med påfølgende vevshypoksi og organsvikt.	12
Septisk sjokk	Sepsis med hypotensjon	13

MATERIALE OG METODE

Måten vi har undersøkt dette på, er å gå gjennom journaler fra barn født i perioden 1994-2003 og som har blitt kodet med diagnosen P36.1-P.36.8 Bakteriell sepsis hos nyfødt. Vi har også sett på journalene til deres mødre. Gjennom Neonatalprogrammet og Rikshospitalets diagnosekoder hadde veileder, sammen med dr. Rønnestad ved Nyfødtavdelingen, funnet pasientene som skulle inkluderes i dette materialet. Ettersom Rikshospitalet er et regionsykehus, ser man mange tilfeller av alvorlige infeksjoner, organsvikt samt immature og premature barn ved sykehusets Nyfødtavdeling. Med utgangspunkt i vår problemstilling var dette et godt utgangspunkt.

Vi bestilte opp journalene fra journalarkivet ved Rikshospitalet med hjelp av kontorfullmektig Turid Haugen ved Nyfødtavdelingen samt veileder. Arbeidet har foregått ved sykehusets barneklinnikk i perioden 2004-2007, og registrering av dataene er gjort i Exel. Etter råd fra veileder, startet vi med å registrere data fra mødrenes journaler. De ulike parametrene var knyttet til mødrenes helse, svangerskapets forløp og selve fødselen. Informasjon om dette fant vi i mødrenes sykehusjournal samt "Helsekort for gravide" dersom dette forelå. Til tross for at vi bestilte opp alle journalene fra arkivet, var det enkelte journaler som ikke ble funnet.

Da mødrenes journaler var ferdig registrert, startet vi med barnas journaler. Også her var det enkelte av journalene som ikke ble funnet i Rikshospitalets arkiv, selv etter gjentatte forsøk. Andre journaler var særs mangelfulle med kun deler av journalnotater, dokumenterte undersøkelser og laboratoriesvar. Det gjaldt i størst grad de pasientene som var overflyttet fra lokalsykehus til Rikshospitalet.

Inklusjonskriteriene var: 1) Dokumentert oppvekst av mikrober i blodkultur og 2) Dokumentert blodtrykksfall $>10\text{mmHg}$ av MAP (mean arterial pressure) i forløpet av den septiske perioden.

Barnas journaler inneholdt intensivkurver med oversikt over registrerte blodtrykk. Vi startet med de nyeste journalene, og oppdaget etter hvert som journalene ble eldre at dokumentasjonen var svært mangelfull. Intensivkurvenes utforming var dessuten slik at kontinuerlige målinger ikke lot seg dokumentere slik som i de nyeste journalene. Det medførte at vi ble nødt til å justere inklusjonskriteriene underveis. Der hvor vi ikke fant dokumentert blodtrykksfall, ble pasienten inkludert dersom vi, i tillegg til oppvekst i blodkultur, fant dokumenterte kliniske tegn til septisk sjokk i form av takypné ($>60/\text{min}$),

pressende respirasjon, irritabilitet og kald, eventuelt varm, klam hud. Vi søkte etter denne dokumentasjonen både i legejournalen og sykepleiernotatene.

Enkelte av pasientene som i utgangspunktet var egnet for oppgaven, var innlagt grunnet kardiovaskulære tilstander, men som utviklet sepsis i løpet av oppholdet. Til tross for registrert blodtrykksfall i løpet av en septisk periode, ble noen av disse ekskludert da deres kardiovaskulære tilstand var såpass ustabil at man ikke automatisk kunne anta at septisk sjokk var årsaken til blodtrykksfallet.

Barna ble registrert på bakgrunn av det aktuelle sykehusoppholdet, og parametrene vi registrerte var knyttet til tilstand og forløp, diagnostisering og behandling. Av behandling har vi sett spesielt på dopamin samt væskebehandling. Vi registrerte total væskemengde de dagene det forelå tegn til septisk sjokk, enten i form av blodtrykksfall eller kliniske tegn. Vi registrerte også støtdoser væske gitt i form av NaCl, Albumin 4% og 20%, SAG og Octaplas. Radiologiske svar fra ultralyd- og MR-undersøkelser ble registrert med tanke på om det forelå IVH og/eller PVL.

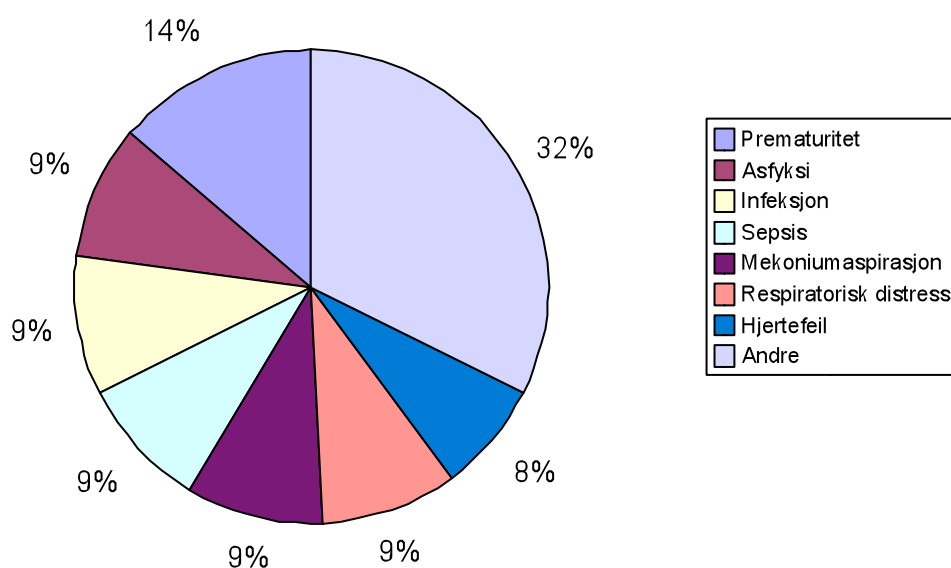
RESULTATER

Av 109 barn med diagnosen P36.1-P36.8, spesifisert bakteriell sepsis hos nyfødt, endte vi opp med å inkludere 44/109. 55/109 ble ekskludert da de ikke innfridde inklusjonskriteriene, og 10/109 journaler ble ikke funnet i sykehusets journalarkiv. Da vårt materiale vil være utgangspunkt for videre forskning, inneholder det mange registrerte variabler, også variabler vi ikke vil diskutere innenfor rammen av denne oppgaven. Vi vil derfor gjengi variabler som er relevante for vår problemstilling og som beskriver vår populasjon sett under ett og velger å starte med det sistnevnte. Videre har vi identifisert alle de med IVH/PVL, og gått nærmere inn i datasettet for å karakterisere kjennetegn samt behandlingsmetodene som ble gitt disse pasientene. Enkelte pasientkarakteristika som følger er oppsummert i Figur 3.

Innleggesdiagnoser

13/44 (30%) hadde mer enn én innleggesdiagnose. Det var totalt 65 innleggesdiagnoser fordelt på 44 barn (figur 1). Vanligste innleggesdiagnose var Prematuritet med en andel på 9/65 (14%), deretter var Infeksjon, Sepsis, Mekoniumaspirasjon, Respiratorisk Distress Syndrom samt Asfyksi like hyppig forekommende med en andel på 6/65 (9%). 5/65 (8%) hadde Hjertefeil som innleggesdiagnose.

Figur 1 - Innleggesdiagnose



Pasientpopulasjon

11/44 (25%) av barna var < 37 uker og premature, mens 10/44 (23%) var SGA definert som vekt < 2500 gram. Sammenlignet med normal forekomst på henholdsvis 5% (14) og 5-6% (15).

Apgar og pH-verdi

Gjennomsnittlig apgar ved 1 og 5 minutter var henholdsvis 4 og 6, med apgar <5 ved 5 minutter hos 3/39 (8%). Apgar score var ikke dokumentert hos 5/44 (11%). Barnets første syre-base verdier viste en gjennomsnittlig pH på 7,27, med ytterverdier på henholdsvis 6,84 og 7,46. Nelson Textbook of Pediatrics oppgir at referansenivå første levedag er 7,29-7,45 (16).

Behandlingsvarighet

Gjennomsnittlig antall døgn innlagt ved Rikshospitalet var 16,4 døgn, med en variasjon fra 2-72 dager. De pasientene med sykehusopphold på to eller tre dager utgjorde kun fire barn, men alle disse trengte videre behandling og ble derfor overflyttet til lokalsykehus. 2/44 (4,5%) barn ble reinnlagt for videre behandling. 36/44 (81,8%) av barna var innlagt i mer enn seks døgn.

Ventilasjonsstøtte

Det var i alt 24/44 (55%) som var intubert med behov for konvensjonell respirator, oscillator eller C-PAP. Blant disse var gjennomsnittlig antall døgn intubert 7,2 døgn med en spredning på 1-30 døgn. 19/24 (79,2%) ble behandlet med ventilasjonsstøtte i mer enn ett døgn. 13/24 (54,2%) ble behandlet med surfactant. 6/13 (46,2%) ble behandlet med to doser og 1/13 (7,7%) ble behandlet med tre doser surfactant.

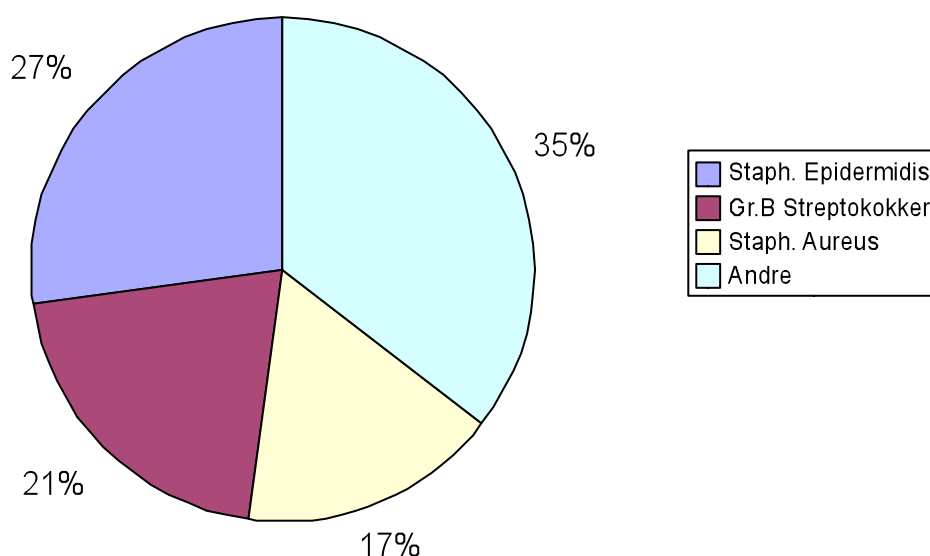
Infeksjon

Gjennomsnittlig antall døgn med intravenøs antibiotika ved Rikshospitalet var 9,5 døgn. Gjennomsnittlig CRP første døgn i første episode med septisk sjokk var 35,6 mg/l, med en spredning på <5-248 mg/l. Tilsvarende var gjennomsnittlig leukocytverdi på $15,4 \times 10^9/l$ med en spredning på $2,7-42,7 \times 10^9/l$.

3/44 (7%) hadde oppvekst av mer enn én mikrobe i blodkultur. Disse tre hadde *ikke* oppvekst av flere mikrober i en og samme blodkultur, men mer enn en sepsisepisode der ny

blodkultur tatt viste oppvekst av en annen mikrobe sammenliknet med tidligere blodkulturer. Det var totalt oppvekst av 48 mikrober (figur 2). Staphylococcus Epidermidis var hyppigst forekommende med en andel på 13/48 (27%), dernest Gruppe B Streptokokker med en forekomst hos 10/48 (21%) etterfulgt av Staphylococcus Aureus med en andel på 8/48 (17%).

Figur 2 - Forekomst av ulike mikrober



Faktorer for infeksjonsrisiko

12/44 (27,3%), fikk innlagt sentralt venekateter (CVK) for medikamentell- og væskebehandling. CVK var innlagt mellom 3-40 dager. Gjennomsnittlig antall døgn med CVK var 17,8 døgn.

12/44 (27,3%) hadde innlagt navlevenekateter (NVK) for tilsvarende behandling, hvorav ett av barna hadde både CVK og NVK. NVK var innlagt mellom 1-12 dager. Gjennomsnittlig antall døgn med NVK var 5,3 døgn.

25/44 (56,8%) hadde innlagt navlearteriekateter (NAK) eller arteriekran (AK) i arteria radialis for intraarteriell blodtrykksmåling, hvorav 3/25 (12%) hadde innlagt arteriekran to ganger. Totalt antall døgn med arteriell måling varierte fra 2-36 døgn. Gjennomsnittlig antall døgn med arteriell måling var 11,4 døgn. 22/25 (88%) hadde kateteret innlangt i mer enn to døgn.

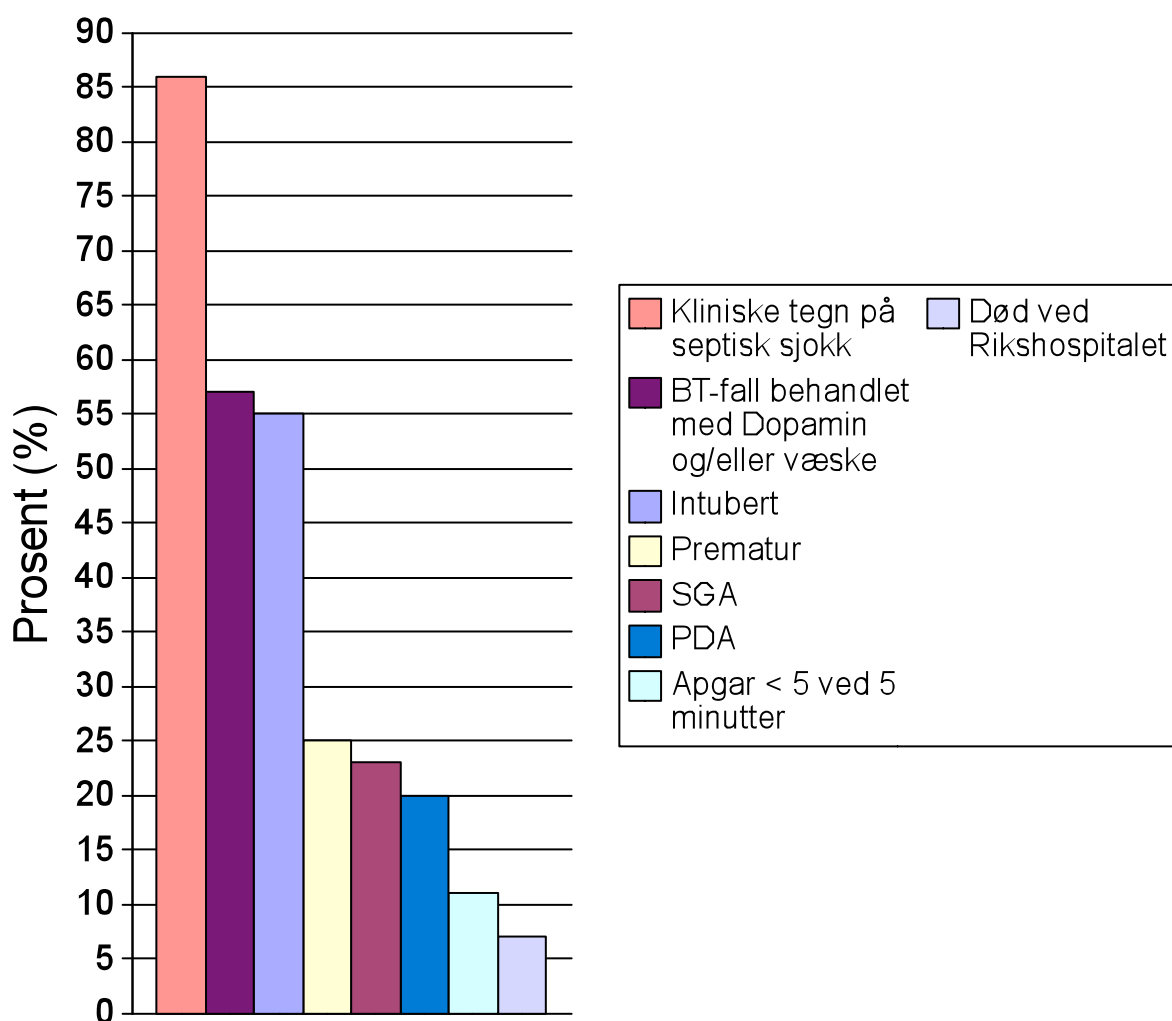
Septisk sjokk og overlevelse

38/44 (86%) hadde kliniske tegn på septisk sjokk dokumentert i legejournal og/eller sykepleienotat. 25/44 (57%) hadde blodtrykksfall med behov for behandling, enten i form av væske i støtdoser eller dopamin. 34/44 (77%) fikk utført cerebral UL minst én gang, og ni av disse, 9/34 (26,5%), fikk også utført cerebral MR. Tre barn i vårt materiale, 3/44 (6,8%), døde før utskrivelse fra Rikshospitalet.

PDA

9/44 (20%) hadde persisterende ductus arteriosus (PDA). Av disse ble én, 1/9 (11%), medikamentelt lukket og én, 1/9 (11%), kirurgisk lukket.

Figur 3 - Ulike variabler presentert i prosent



Væskebehandling

25/44 (57%) fikk væske i støtdose som behandling for septisk sjokk, der væske innebærer én eller flere av følgende; NaCl, Albumin, SAG og Octaplas. De resterende 19/44 (43%) fikk hverken væskeresuscitering eller dopamin. Av de 25 som fikk væskebehandling var det 11 som i tillegg fikk behandling med dopamin, de resterende 14 fikk kun væskebehandling. Det var ingen som bare fikk dopamin (figur 4).

Fordeling av støtdoser ved væskeresuscitering

Flere barn hadde mer enn én episode med blodtrykksfall, og for hver episode ble det registrert hvorvidt de fikk medikamentell behandling med dopamin og/eller væske i støtdoser. Vi presenterer her data fra første og andre behandlingsdag med væskeresuscitering.

NaCl 0,9% som støtdose

8/25 (32%) fikk støtdoser med NaCl 0,9%, hvorav 5/8 (62,5%) fikk < 20 ml/kg, og 3/8 (37,5%) fikk > 20 ml/kg.

Albumin som støtdose

13/25 (52%) ble behandlet med Albumin 4%, hvorav alle fikk < 20 ml/kg.

3/25 (12%) ble behandlet med Albumin 20%, hvorav alle fikk < 20 ml/kg.

Blodtransfusjon (SAG)

14/25 (56%) ble transfundert med SAG, alle fikk < 20 ml/kg.

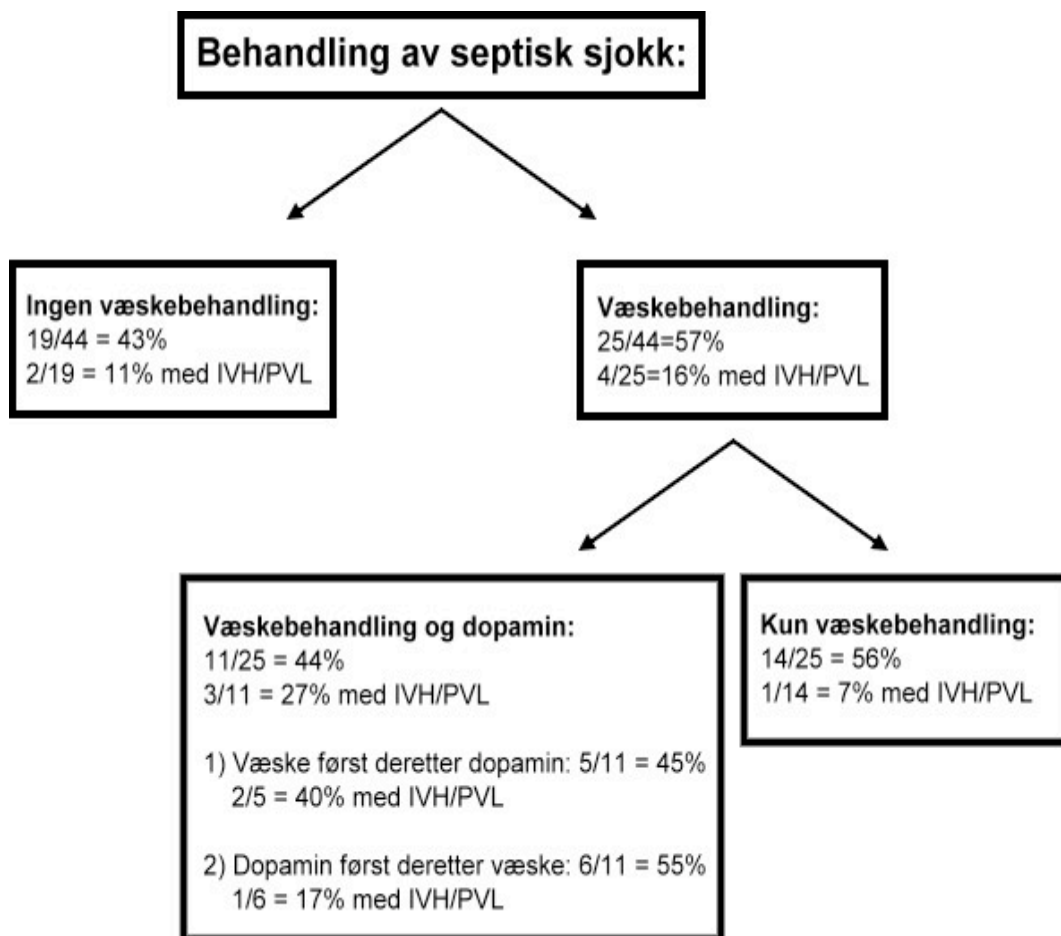
4/14 (29%) fikk to eller flere transfusjoner, hvorav to fikk to transfusjoner, en fikk fire og en fikk syv.

Octaplas

9/25 (36%) ble behandlet med Octaplas, alle fikk < 20 ml/kg.

1/9 (11,1%) fikk to støtdoser med Octaplas.

Figur 4 - Ulike behandlingsstrategier sett i forhold til forekomst av IVH/PVL



Dersom man ser på hele materialet under ett, er det 6/44 (13,6%) som har radiologisk påvist IVH og/eller PVL. Det er 2/44 med PVL, 2/44 med IVH, samt 2/44 med både IVH og PVL. I det følgende velger vi å ikke skille mellom IVH og PVL.

Fordelingen av disse seks pasientene vurderes med tanke på hva slags behandling som har vært gitt i forbindelse med septisk sjokk. Materialet viser at det er 3/11 (27%) med IVH/PVL i gruppen som har blitt behandlet med både væske og dopamin. Vi tror det er fordelaktig å væske opp barna *før* man gir dopamin og ønsket å se hvorvidt det var en forskjell i forekomst av IVH/PVL hos barna som fikk væskebehandling *før* versus *etter* dopamin ble gitt. Det var 5/11 som fikk væskebehandling før dopamin og 6/11 som fikk væskebehandling etter dopamin. Forekomst av IVH/PVL i disse to gruppene var på henholdsvis 2/5(40%) og 1/6(17%).

I gruppen som bare har fått væskebehandling er det 1/14 (7%) som har manifest IVH/PVL. I gruppen som hverken har fått væskeresuscitering eller dopamin er det 2/19 (11%) som har bekreftet IVH/PVL.

Videre ser vi på maks støtdose væske gitt under hele væskebehandlingsperioden, oppgitt som ml/kg og ml/kg/min. Vi oppgir også væske i ml/kg/min da dette sier noe om tidsintervallet væsken er gitt over. Da samme væskemengde kan være gitt over forskjellig tidsintervall, kan man nødvendigvis ikke sette likhetstegn mellom benevnningen ml/kg og ml/kg/min. Det ble registrert væske gitt *før* UL/MR bekreftet eller avkreftet IVH/ PVL.

Av de 6 barna som har UL/MR-bekreftet IVH/PVL, er det 4 av disse som har fått væskebehandling. Alle disse har fått væske i forkant av UL/MR-bekreftet IVH/PVL. Av de resterende 21 barna som har fått væskebehandling, er det 11/21 som har negativ UL/MR *etter* væskebehandling. 10/21 har enten fått utført UL/MR *før* oppstart med væskebehandling eventuelt har det ikke blitt gjort UL/MR i det hele tatt. Gjennomsnittlig maks støtdose hos de 11 barna *uten* IVH/PVL var henholdsvis 14,8 ml/kg og 0,26 ml/kg/min. Hos barna *med* IVH/PVL var tilsvarende væskemengder 21,6 ml/kg og 0,22 ml/kg/min.

Total væskemengde gitt

Vi har også sett på total væskemengde gitt gjennomsnittlig per døgn dagene med septisk sjokk. Dette inkluderer både væske gitt som støtdoser og vanlig vedlikeholdsbehandling. Da væskemengde gitt ikke var dokumentert i journalen til 10/44 (22,7%), har vi kun data fra de resterende 34/44 (77,3%). Gjennomsnittlig ble det gitt 111 ml/kg/døgn hos disse 34 barna, til sammenligning ser man at det ble gitt gjennomsnittlig 133 ml/kg/døgn hos de 6 barna med IVH/PVL.

Dopaminbehandling

11/44 (25%) har fått dopaminbehandling. Hos disse var gjennomsnittlig maks dose dopamin gitt første behandlingsdag 10,0 µg/kg/min. Tilsvarende var gjennomsnittlig totaldose dopamin, gitt under hele behandlingsforløpet 30,3 mg/kg.

3/11 (27,3%) som fikk dopamin hadde verifisert IVH/PVL. Hos disse var gjennomsnittlig maks dose dopamin gitt første behandlingsdag 9,9 µg/kg/min. Gjennomsnittlig totaldose dopamin gitt under hele behandlingsforløpet var hos disse 40,9 mg/kg. Ser man på væske gitt de tre barna med IVH/PVL i dopamin-gruppen, fikk de gjennomsnittlig maks støtdose 23,7 ml/kg, tilsvarende 0,27 ml/kg/min. Blant de 8/11 (72,7%)

barna som fikk dopamin uten påvist IVH/PVL, er det hos én ikke oppgitt tidsintervallet støtdosen er gitt. Hos de resterende syv er gjennomsnittlig maks støtdose væske 15,4 ml/kg, svarende til 0,22 ml/kg/min.

Karakteristika hos barna med IVH/PVL

Nå kan man imidlertid se nærmere på de 6 barna som har bekreftet IVH/PVL og sammenligne disse med totalen ved å se på variablene som tidligere er beskrevet (tabell 2 og tabell 3).

Videre ønsker vi å presentere noen av de viktigste karakteristikaene for mødrene til disse barna sammenlignet med alle mødrene sett under ett (tabell 4). Mødrenes journaler er til dels mangelfulle, og vi har i tabellen tatt utgangspunkt i det antallet mødre hvor det finnes informasjon om den aktuelle variabelen.

Tabell 2 Noen utvalgte karakteristika ved pasientpopulasjonen versus de barna som fikk IVH/PVL

	Barn med IVH/PVL:		Alle barn under ett:	
	Antall	%	Antall	%
Antall døgn innlagt Rikshospitalet	17		16,4	
Innleggesdiagnose:				
• Prematuritet	3/6	50	9/65	14
• Asfyksi	2/6	33	6/65	9
• Infeksjon	1/6	17	6/65	9
Fødselsvekt (gj.snitt)	2781 gram		3224 gram	
SGA (<2500g)	2/6	33	10/44	23
Prematur (<37 uker)	4/6	67	11/44	25
Apgar ved 0 og 5 min. (gj.snitt)	5 og 6		4 og 6	
Apgar < 5 ved 5 min.	2/6	33	3/39	8
pH-verdi, første målte (gj.snitt)	7,27		7,27	

Tabell 3 Noen utvalgte utkomme ved medikamentell- og væskebehandling hos barn med IVH/PVL versus den totale pasientpopulasjon

	Barn med IVH/PVL:		Alle barn under ett:	
	Antall	%	Antall	%
CRP, første måleverdi ved septisk sjokk (gj.snitt)	20 mg/l		35,6 mg/l	
Antall døgn i.v.antibiotika (gj.snitt)	7,3		9,5	
Leukocytverdi første episode med septisk sjokk (gj.snitt)	$7,9 \times 10^9 /l$		$15,4 \times 10^9 /l$	
Kliniske tegn på septisk sjokk	6/6	100	38/44	86
Intubert	5/6	83	24/44	55
Antall døgn intubert (gj.snitt)	5,2		7,2	
Oppvekst av mikrober:				
• Gr. B Streptokokker	4/6	67	10/48	21
• Staph. Epidermidis	2/6	33	13/48	27
• Staph. Aureus	0/6	0	8/48	17
Antall barn behandlet med dopamin	3/6	50	11/44	25
Antall barn behandlet med væske i støtdoser	4/6	67	25/44	57
PDA (persisterende ductus arteriosus)	0/6	0	9/44	20
Antall døde før utskrivelsen	2/6	33	3/44	7

Tabell 4 Maternelle karakteristika hos barna med IVH/PVL versus den totale pasientpopulasjon

	Mødre til barna med IVH/PVL		Alle mødre sett under ett	
	Antall	%	Antall	%
Røyking i svangerskapet	2/5	40	4/34	12
Svangerskapsvarighet, dager, (gj.snitt)	254		266	
P-PROM og/eller PROM	3/6	50	5/36	14
Induksjon	2/6	33	8/37	22
Forløst med fremhjelp	1/6	17	5/38	13
Keisersnitt	5/6	83	20/38	53
Medikamenter i svangerskapet	2/5	40	10/35	29
Sykdom under svangerskap; enten kronisk sykdom eller registrert sykdomstilfelle i løpet av svangerskap	1/6	17	6/37	16
Oppvekst av mikrobe i cervixsekret etter fødsel	2/5	40	3/31	10
Oppvekst av mikrobe i urin etter fødsel	1/5	20	3/32	9

DISKUSJON

Metode

Med en inklusjonsandel på 40% og 44 barn i studien kan det reises spørsmål om vårt materiale er tilstrekkelig representativt for å evaluere behandlingen av barna. Grunnen til at så mange som 65/109 (60%) ble ekskludert, var enten at de ikke innfridde inklusjonskriteriene, [55/109 (50%)], eller at journalen ikke ble funnet i arkiv [10/109 (9%)].

Ser man nærmere på årsaker til at så mange ikke innfridde inklusjonskriteriene, kan det påpekes flere årsaker. Enkelte hadde fått feil diagnosekode, andre igjen hadde ikke dokumentert blodtrykksfall eller kliniske tegn på septisk sjokk i journalen. Den aller største utfordringen var imidlertid at journalene og intensivkurvene over denne tiårsperioden var utformet på forskjellig måte. Noen av de eldste journalene hadde ingen intensivkurver i det hele tatt, og vi måtte lete etter kliniske data i sykepleiernotatene. Vi fikk imidlertid inntrykk av at disse dataene var mer eller mindre tilfeldig ført for de ulike parametrene. I de intensivkurvene som var å finne i journalene viste det seg at det forelå svært mangelfull dokumentasjon av blodtrykksmålinger, slik at et eventuelt blodtrykksfall ikke kunne bekreftes ved å lese av på kurven. Dette kan jo bety at vi har ekskludert flere som kan ha hatt blodtrykksfall, men at dette ikke kommer frem grunnet dårlig dokumentasjon. Dette gjelder særlig de eldre journalene, hvor intensivkurvenes utforming gjorde at det ikke var mulig å registrere blodtrykkene kontinuerlig.

Etter å ha diskutert dette med veileder, endret vi inklusjonskriteriene for disse eldre journalene. Vi bestemte at vi skulle se etter dokumenterte kliniske tegn på septisk sjokk, både i legejournalen og i sykepleiernotatene. Dette tror vi utgjør en større feilkilde enn en utført og dokumentert blodtrykksmåling. Et klinisk skjønn er mye mer avhengig av erfaring og subjektiv oppfatning. En feilkilde er også at en observert klinisk tilstand nødvendigvis ikke er blitt dokumentert i journalen. Et manuelt registrert blodtrykk er også avhengig av at den som måler gjør det på korrekt måte. For øvrig er man avhengig av at apparatet er i orden, og at alle målingene utføres likt ved manuell registrering. Men selve avlesingen innebærer ikke en så stor grad av subjektivitet som det å vurdere en kliniske tilstand hos pasient. Barna med NAK (navlearteriekran) eller arteriekran i a.radialis har fått målt blodtrykket intravasalt, og usikkerheten i forhold til den som måler er eliminert. Det at vi endret på kriteriene halvveis, bidro kanskje også til at enkelte som allerede var ekskludert, kunne ha blitt inkludert dersom vi hadde gått grundig gjennom journalen for å lete etter kliniske tegn på septisk sjokk. Dog

var flere av disse journalene såpass mangelfulle og tynne at det sannsynligvis ikke ville utgjøre et betydningsfullt frafall av pasienter. Andre pasienter kan ha hatt både dokumentert blodtrykksfall og kliniske tegn, men dersom det ikke forelå dokumentasjon på oppvekst av mikrober i blodkultur, ble pasienten ekskludert. Hos noen av disse pasientene fantes det svar fra mikrobiologen hvor det sto at det ikke var noen oppvekst. Dette kan ha vært fordi det faktisk ikke forelå noen bakteremi, men det kan også ha vært fordi blodkulturen ble tatt etter at antibiotikabehandling ble startet opp. Hos enkelte pasienter forelå det ikke svar fra mikrobiologen. Hvorvidt dette skyldtes at det ikke var tatt prøve til blodkultur eller om et eventuelt prøvesvar ikke hadde blitt lagt inn i journalen er usikkert.

Generelt kan vi si at det manglet mye informasjon i journalene, og det var heller ikke noe system i mange av dem. Sistnevnte gjorde at vi måtte bla igjennom journalen fra perm til perm for å se etter ønsket informasjon.

På bakgrunn av dette, mener vi at vi har benyttet oss av en metode som er kvalitativ så vel som kvantitativ. Det kvantitative aspektet knytter seg opp mot for eksempel lab-verdier og datoer for ulike hendelser og tiltak. Det at en sykepleier eller lege ikke dokumenterer det vedkommende observerer, men skriver ”virker septisk”, og at en radiolog vurderer en MR-undersøkelse, viser det kvalitative aspektet. Væske gitt til ulike tider har vært angitt i doseringer som ml/kg på kurven og klammer har angitt tidspunkt for start og stopp. Tidsperioden måtte av og til bli en skjønnsmessig vurdering, og dermed også væskemengden. Likevel er det registrert så nøyaktig som mulig, og vi mener derfor at det representerer så nært opp til det reelle som mulig.

Hvis vi skal rette et kritisk blikk mot valg av metode, så burde inklusjonskriteriene ha vært klarere fra begynnelsen av slik at det ville blitt likt for alle. Da tenker vi særlig på de barna som var ekskludert på bakgrunn av at det ikke forelå dokumentasjon på blodtrykksfall i kurven, men som kunne hatt kliniske tegn på septisk sjokk. Vi tror imidlertid, som allerede nevnt, at de ikke utgjør en vesentlig andel av materialet. Når det gjelder alle parametrene vi har registrert, har vi forholdt oss til de variablene veileder allerede hadde satt opp da vi ble presentert for oppgaven.

Det at vi har vært to personer som har jobbet sammen, har begge opplevd som positivt. Dersom det har vært usikkerhetsmomenter underveis, har vi diskutert dette i fellesskap og hvis det har vært nødvendig, rådført oss med veileder. Vi har stort sett alltid jobbet med registreringen samtidig og dermed vært tilgjengelige for hverandre. Samtidig er det knyttet en viss usikkerhet til det å være to når det gjelder selve datainnsamlingen. Selv om vi på forhånd

har vært enige om hvordan vi skulle jobbe oss gjennom journalene, er det alltid en mulighet for at man jobber på litt forskjellige måter, og dermed kan påvirke materialet på forskjellig vis. Allikevel vil vi påstå at det å være to har vært en kvalitetssikring for all registrering.

Dersom metoden vi brukte ikke var knyttet til så mange subjektive vurderinger av ulike fagfolk, eller dersom en erfaren forsker eller kliniker hadde gjort det samme arbeidet, kunne muligens utfallet ha blitt noe annerledes. Men dette kan også gjenspeile noe av variasjonene i klinisk praksis og erfaring blant leger og sykepleiere i helsevesenet. Det har vært et stort antall sykepleiere og leger i vurderingen av barna. Registreringen av funn og tegn kan derfor bli noe varierte. I hvert fall når det ikke er en mal eller noen føringer i journalsystemet på hvilke funn og tegn som bør noteres hos nyfødte som blir overvåket og behandlet på en intensivavdeling. Det var stor forskjell mellom de eldste og de nyeste journalene. Vi tror derimot ikke at det manglende innholdet i de eldste journalene representerte mindre syke barn enn de som ble født noen år senere.

Ettersom denne Nyfødt Intensivavdelingen er en spesialisert enhet med landsfunksjon for flere pasientkategorier, er det mange sykepleiere og leger som er innoom avdelingen for sin spesialisering. Det kan også være en grunn til den ulike pasientinformasjonen registrert i journalnotatene.

Under denne tiårsperioden ble praksis for registrering av pasientenes symptomer og tegn endret med nye og mer oversiktlige intensivkurver. Også sykepleienotatene var fyldigere i de nyeste journalene og man kunne dermed få et bedre og helhetlig bilde av pasientenes sykdomstilstand.

Et slikt kvalitetssikringsarbeide som dette viser nødvendigheten av standardisering av kurver samt dokumentering av kliniske tegn og undersøkelsesfunn hos pasientene for å kunne evaluere den behandlingen som til enhver tid gis i en høyintensiv avdeling som denne representerer.

Pasientdata

6/44 (14 %) i vårt materiale hadde IVH og/eller PVL. En studie gjort av Koksall et al. har vist at insidensen av IVH hos premature med fødselsvekt < 1500 gram er på 15 % (9). Forekomst av IVH i vårt materiale er 9% (4/44). Denne reduserte forekomsten sammenlignet med studien kan gjenspeile det faktum at det i vår populasjon er en andel på 25% premature, og at fødselsvekten er >1500g. Dermed har ikke de to gruppene samme utgangspunkt og kan således ikke uten videre sammenlignes.

Videre ble det i samme studie funnet at signifikante risikofaktorer for IVH var prematuritet, lav apgar score ved 5 minutter, mekanisk ventilasjon, vaginal fødsel, hyperkapni, hypotensjon og bruk av vasopressorer, slik som dopamin, dobutamin og adrenalin samme dag som innleggelse. Signifikante beskyttende faktorer mot IVH inkluderte keisersnitt, økende gestasjonsalder samt økende fødselsvekt. En fransk studie fra 2005 (17) viste at risikoen for IVH og PVL var høyere hos premature samt dersom mor hadde hatt P-PROM.

Ser vi på de seks barna med IVH/PVL som gruppe og sammenligner denne med totalen (tabell 2 og 3), er det hos disse seks barna en høyere forekomst av prematuritet og SGA. De hadde også gjennomsnittlig lavere fødselsvekt. P-PROM og PROM var hyppigere blant de med IVH/PVL, det var høyere forekomst av keisersnitt og flere hadde apgar < 5 ved 5 minutter. Flere var intubert og hadde behov for mekanisk ventilasjon. Det var også flere i denne gruppen som fikk dopamin. Disse beskrevne forskjellene mellom barna med IVH/PVL og de uten, vil kunne støtte oppom risikofaktorene for IVH og PVL som beskrevet i litteraturen nevnt ovenfor. Pasientgrunnlaget i dette materialet fra Rikshospitalets Nyfødte Intensiv avdeling avspeiler alvorlighetsgraden i barnas sykdomsbilde og kompleksiteten i behandlingen de trengte.

Væske -og dopaminbehandling

Det er ingen tvil om at både dopamin og volumbehandling med væske har en helt sentral rolle i behandlingen av septisk sjokk hos barn så vel som hos voksne. Imidlertid er sjokk-patofysiologi og respons på behandling aldersspesifikk (8). I et foredrag i oktober 2005 sa Carcillo følgende om patofysiologi og behandling av septisk sjokk hos nyfødte:

Nyfødte har en annen kardiovaskulær respons på septisk sjokk. Nyfødte har en høyere hjertefrekvens og høyere pulmonal- og vaskulær motstand enn voksne. Ved sepsis har ikke nyfødte muligheten til å doble sin hvilepuls, og deres viktigste kompensatoriske mekanisme er systemisk vasokonstriksjon. Denne økte vasokonstriksjonen øker afterload og reduserer slagvolumet ytterligere. Død skjer derfor hyppig som resultat av hjertesvikt, og ikke vasoplegi som oftest er tilfellet hos voksne. Derfor er behandling så som volumresuscitering, inotroper og reduksjon av høyre ventrikkels afterload med vasodilatorer viktig. Hos voksne derimot, har bruk av vasopressorer ofte en mer fremtredende rolle. (18)

Selv om dopamin og væske som nevnt har en helt sentral rolle i behandling av septisk sjokk hos nyfødte, er det i litteraturen omdiskutert hvor store støtdoser væske, samt hvor mye dopamin som skal gis. Gjeldende retningslinjer i Norge for volumekspansjon ved septisk sjokk hos barn står beskrevet i Akuttveileder i pediatri, utarbeidet av Norsk barnelegeforening (19). De anbefaler å starte væskebehandlingen med 10-20 ml/kg, som kan gis over få minutter. Dosen kan gjentas flere ganger om nødvendig. Dersom man ikke får behandlet hypotensjonen adekvat med volumekspansjon, kan dopamin gis med en startdose på 3-5 µg/kg/min, som kan økes til 20 µg/kg/min. Veilederen omhandler imidlertid ikke behandling av nyfødte og premature.

Aggressiv væskeresuscitering

I vårt materiale er gjennomsnittlig total væskemengde gitt per døgn under forløpet av septisk sjokk 111 ml/kg. Dette inkluderer både vedlikeholdsbehandling og støtdoser. Barna med IVH/PVL fikk tilsvarende gjennomsnittlig 133 ml/kg. Videre ser vi på gjennomsnittlig maksimale støtdose væske gitt i løpet av perioden med septisk sjokk, oppgitt som ml/kg og ml/kg/min. Hos barna *uten* IVH/PVL, er dette henholdsvis 14,8 ml/kg og 0,26 ml/kg/min. Hos barna *med* IVH/PVL er tilsvarende væskemengder 21,6 ml/kg og 0,22 ml/kg/min. Ut ifra disse tallene ser vi at barna med IVH/PVL gjennomsnittlig har fått noe mer væske per døgn, både som vedlikeholdsbehandling og som maks støtdose oppgitt som ml/kg. Imidlertid har disse barna fått noe mindre væske oppgitt som ml/kg/min. Blant de som har fått væske, varierer maksimal støtdose gitt fra 8,7 ml/kg til 41,7 ml/kg. Da aggressiv væskeresuscitering er definert som >40ml/kg, kan vi ikke trekke noen konklusjon om hvorvidt store væskemengder er fordelaktig eller ei med tanke på IVH/PVL. En mulig forklaring til at vår populasjon ikke har fått aggressiv væskeresuscitering, kan være at man har kommet til mål med lavere væskedoser. Høyere fødselsvekt (>1500g) og gestasjonsalder kan være faktorer som bidrar til at de muligens responderer bedre på behandlingen sammenliknet med barn <1500g.

Ser man på hva som er beskrevet i litteraturen, er det gjort få studier som belyser hvorvidt aggressiv væskebehandling som behandling av septisk sjokk hos nyfødte, er skadelig eller ei. De studiene som dog er gjort viser imidlertid motstridende resultater. En amerikansk oversiktsartikkel som omhandler sirkulatorisk støtte hos premature (6), konkluderer med at aggressiv væskeresuscitering potensielt kan være skadelig og anbefaler derfor at volumterapi bør begrenses til 10-20 ml/kg. Tilsvarende resultater/anbefalinger viste en annen

oversiktsartikkel (20), med en tendens til redusert risiko for IVH og død hos premature med et begrenset væskeinntak, dog var ikke disse resultatene statistisk signifikante. Carcillo og Fields (8) refererer til ulike rapporter som har antydnet at premature, i sær de med gestasjonsalder < 30 uker, kan utvikle intraventrikulær blødning som følge av hurtig endring i blodtrykk. Andre studier viser derimot at aggressiv væskebehandling ikke er skadelig men tvert imot assosiert med bedre overlevelse (8, 21, 22). I samme oversiktsartikkel som nevnt ovenfor (8), vises det til at det hos barn ofte foreligger stor væskedeficit ved septisk sjokk, og at initial væskeresuscitering ofte må starte med 40-60 ml/kg, men at så mye som opptil 200 ml/kg kan gis. Videre kunne man ikke se noen økning av RDS eller cerebralt ødem når store væskevolum ble gitt for akutt stabilisering av blodtrykk. En annen studie av Carcillo et al. viste at hurtig væskeresuscitering med >40 ml/kg første timen etter presentasjon i akuttmottaket, har vist en bedre overlevelse hos barn med septisk sjokk. Det var også redusert forekomst av vedvarende hypovolemi og ingen økt risiko for lungeødem eller RDS i denne gruppen (21). En artikkel som omhandler australske retningslinjer i forbindelse med septisk sjokk hos barn konkluderer med at opptil 40 ml/kg kan gis de første 30 minuttene, uten risiko for lungeødem, og at ytterligere 20-40 ml/kg kan gis over den neste timen sett i sammenheng med grad av hypovolemi (22).

Dopaminbehandling

Dopamin er også omtalt i oversiktsartikkelen til Carcillo og Fields:

Dopamin er førstevalg som *vasopressor* ved sjokk med høy output og lav vaskulær motstand hos voksne. Det er imidlertid en aldersspesifikk sensitivitet for dopamin, og barn < 6 måneder responderer dårligere. Dopamin eller dobutamin kan også brukes som *inotroper* hos barn slik som hos voksne. Men barn < 12 måneder kan respondere dårligere, og adrenalin er hyppigere brukt til behandling av barn enn voksne (8).

En studie av septisk sjokk hos nyfødte (23) viste at dersom man sammenlignet de som døde med de som overlevde, så var det flere som ble behandlet med inotroper blant de som døde. 42% av de som døde hadde fått inotroper, sammenliknet med 20% blant de som overlevde. I vårt materiale var det 3 barn som døde. 2 av disse (67%) fikk dopamin. Blant de 41 overlevende var det 9 (22%) som fikk dopamin.

Hos de elleve som fikk dopamin, var gjennomsnittlig maks dose gitt første behandlingsdag 10 µg/kg/min. Gjennomsnittlig totaldose dopamin gitt under hele behandlingsforløpet var 30,3 mg/kg. IVH/PVL forekom hos tre av de elleve som fikk dopamin, og tilsvarende doser var henholdsvis 9,9 µg/kg/min og 40,9 mg/kg. Vi ser dermed at barna med IVH/PVL i gjennomsnitt har fått 10,6 mg/kg mer dopamin totalt sammenliknet med de som ikke fikk påvist IVH/PVL i dopamin-gruppen.

Væske eller dopamin?

En oversiktsartikkel (24) så på to randomiserte forsøk, der man sammenlignet tidlig volumekspansjon opp mot behandling med inotroper, sett i forhold til morbiditet og mortalitet hos premature <32 uker. Det ble i en av disse to studiene funnet en høyere forekomst av grad 2-4 IVH, av mulig statistisk signifikans, hos barn som fikk albumin. Det ble dog ikke funnet noen forskjell i mortalitet eller morbiditet grunnet IVH. Både volumekspansjon og dopamin ga begge lik økning av venstre ventrikkels slagvolum.

I vårt materiale fikk 11/44 (25%) både dopamin og væskeresuscitering, 14/44 (31,8%) fikk kun væskeresuscitering og 19/44 (43,2%) fikk hverken væskeresuscitering eller dopamin som behandling for septisk sjokk. Forekomsten av IVH/PVL i de tre ulike gruppene var på henholdsvis 27%, 7% og 11% (tabell 5).

Tabell 5 – Behandling av blodtrykksfall og dets relasjon til IVH/PVL

	Dopamin og væskeresuscitering	Væskeresuscitering	Hverken væskeresuscitering eller dopamin
Forekomst av IVH/PVL	27%	7%	11%

I gruppen som fikk dopamin og væskeresuscitering, var det 5/11 (54,5%) som fikk væske *før* dopamin og 6/11 (54,5%) som fikk væske *etter* dopamin. Det var IVH/PVL hos 2 av de som fikk væske *før* dopamin og hos 1 av de som fikk væske *etter* dopamin. Det er altså bare 3 som har IVH/PVL i gruppen som fikk dopamin og væskeresuscitering, hvilket gjør det vanskelig å trekke noen konklusjon om hva man bør gi først. Generelt kan det dog se ut til at barna som kun fikk væskeresuscitering kom best ut, med en forekomst av IVH/PVL på 7% og en absolutt risikoreduksjon på 20% sammenliknet med barna som fikk både

væskeresuscitering og dopamin. Denne tolkning er imidlertid forbundet med visse usikkerhetsmomenter, ettersom de som fikk dopamin sannsynligvis var dårligere i utgangspunktet med behov for ytterligere hypotensjonsbehandling utover væske. Det var heller ikke noen som kun fikk dopamin, og det kan derfor være vanskelig å si hvorvidt det er dopaminen som er skadelig.

KONKLUSJON

Vi kan ikke trekke noen konklusjon om aggressiv væskebehandling i forhold til IVH/PVL, da barna i vårt materiale ikke har mottatt slik behandling.

38/44 (86%) hadde klinisk tegn på septisk sjokk dokumentert i journal og /eller sykepleiernotat. 25/44 (57%) hadde blodtrykksfall som ble behandlet med dopamin og/eller væske i støtdoser.

Det kan se ut som at barna som ble behandlet med kun væskeresuscitering kom best ut med en forekomst av IVH/PVL på 7%, mot 27% hos de barna som i tillegg fikk dopamin. Denne tolkning er imidlertid forbundet med visse usikkerhetsmomenter, ettersom de som fikk dopamin sannsynligvis var dårligere i utgangspunktet med behov for ytterligere hypotensjonsbehandling utover væske. Hvorvidt det er mer lønnsomt å gi væske før oppstart av dopamin, kan vi ikke trekke noen slutning om.

Imidlertid viser vår studie at prematuritet, SGA, apgar < 5 ved 5 minutter og P-PROM kan være faktorer som innebærer økt risiko for IVH/PVL. Dette samsvarer med resultater som tidligere har vært publisert.

REFERANSER

- (1) Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001242;PMID: 10796258]. [Review] [44 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;(3):CD001242.
- (2) Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome.[see comment]. Journal of Pediatrics. 1994; 125(1):117-122.
- (3) Miall-Allen VM, Whitelaw AG. Response to dopamine and dobutamine in the preterm infant less than 30 weeks gestation. Critical Care Medicine. 1989; 17(11):1166-1169.
- (4) Osborn D, Evans N, Kluckow M. Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. Journal of Pediatrics. 2002; 140(2):183-191.
- (5) Ruelas-Orozco G, Vargas-Origel A. Assessment of therapy for arterial hypotension in critically ill preterm infants. American Journal of Perinatology. 2000;17(2):95-99.
- (6) Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. [Review] [58 refs]. Seminars in Neonatology. 2001;6(1):85-95.
- (7) Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants.[update in Cochrane Database Syst. Rev. 2003;(3):CD001242;PMID: 12917901. [Review] [4 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;(2):CD001242.
- (8) Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. [Special Article]. Critical Care Medicine. 2002 Jun;30(6):1365-1378.

- (9) Koksall N, Baytan B, Bayram Y, Nacarkucuk E. Risk factors for intraventricular heamorrhage in very low birth weight infants. *Indian Journal of Pediatrics*. 2002 Jul;67(7):561-4.
- (10) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004. p. 562-563.
- (11) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004. p. 847.
- (12) Warrell, Cox, Firth. *Oxford Textbook of Medicine Volume 2*. 4th ed. Oxford university press; 2005. p. 1219.
- (13) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004. p. 848.
- (14) Oats J, Abraham S. Llewellyn-Jones *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*. 8th ed. Elsevier Mosby; 2005. p. 151.
- (15) Oats J, Abraham S. Llewellyn-Jones *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*. 8th ed. Elsevier Mosby; 2005. p. 220
- (16) Behrman, Kliegman, Jenson. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Saunders; 2004. p. 2410.
- (17) Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M et al. Are maternal hypertension and small for gestational age risk factors for severe interventricular heamorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *American Journal Article*. 2005 Jul;193(1):178-84.

- (18) Carcillo JA. New developments in the management of newborn septic shock and multiple organ failure. Foredrag, Nordic CME, Oktober 2005. Tilgjengelig på: http://sccmcms.sccm.org/NR/rdonlyres/E2302FB1-B868-44B0-9F38-0F572DC0A22A/0/2006PedsRefresher_NewDevelopmentsintheManagementofSepticShockandMultipleOrganFailureinInfantsandChildren.pdf [Oppdatert 2006; sett 02.01.08.]

- (19) PedWeb Norsk barnelegeforening [hjemmeside på internett]. Akuttveileder/akutte prosedyrer; 1.7 Multiorgansvikt. [Oppdatert 2006; sett 02.01.08.] Tilgjengelig på: <http://www.legeforeningen.no/utskrift.gan?id=122229&subid=0&printer=true>

- (20) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000503. DOI:10.1002/14651858

- (21) Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA*. 1991 Sep;266(9):1242-5.

- (22) Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Emergency Medicine Australasia*. 2004;16:125-134.

- (23) Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME et al. Early reversal of pediatric septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):793-9.

- (24) Osborn DA, Evans N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD002056. DOI: 10.1002/1451858.CD002056